

---

**PENGARUH KOMBINASI VITAMIN C DAN E *MALONDIALDEHID*  
(MDA) OVARIUM PADA TIKUS YANG TERPAPAR  
*MONOSODIUM GLUTAMATE* (MSG)**

***Wiwin Rohmawati***

**ABSTRAK**

**Latar Belakang :** *Monosodium Glutamat* (MSG) adalah asam amino glutamat, jika mengkonsumsinya secara berlebihan akan menyebabkan kerusakan pada sistem reproduksi dalam hal sekresi hormon.

**Tujuan :** Penelitian ini untuk membuktikan pengaruh kombinasi vitamin C dan E terhadap *Malondialdehid* (MDA) ovarium pada tikus yang dipapar *Monosodium Glutamate* (MSG).

**Metode :** Desain penelitian yang digunakan adalah Eksperimen murni dengan rancangan *post test control group*, terdapat 25 tikus yang terbagi dalam 5 kelompok yaitu K(-) adalah kontrol negatif, K(+)MSG 140 mg/ 200gBB , PI kelompok tikus yang mendapat MSG 140 mg/ 200gBB+vitamin C 0,2 mg/gBB+vitamin E 0,04IU/gBB, PII MSG 140 mg/ 200gBB+vitamin C 0,4 mg/gBB+vitamin E 0,04IU/gBB, PIII MSG 140 mg/ 200gBB+vitamin C 0,8 mg/gBB+vitamin E 0,04IU/gBB selama 6 minggu. pengukuran MDA dengan metode Spektrofotometry. Analisis data menggunakan one way ANOVA yang dilanjutkan dengan Uji Beda Nyata Terkecil

**Kesimpulan :** Terdapat perbedaan yang signifikan antara K(+) dengan kelompok perlakuan, kombinasi Vitamin C dan E yang dapat mencegah penurunan MDA adalah pada dosis vitamin C 0,8 mg/gBB+vitamin E 0,04IU/gBB. Diduga, kombinasi Vitamin C dan E melalui perbaikan stress oksidatif dapat menurunkan aktifitas MDA pada tikus yang dipapar MSG.

**Kata Kunci:** Kombinasi Vitamin C dan E,MSG, MDA

## **I. PENDAHULUAN**

Pada ada beberapa penelitian hewan coba membuktikan bahwa MSG tidak memberikan pengaruh buruk sehingga *Food and Drugs Administration* menyatakan bahwa MSG masih aman jika dikonsumsi dalam jumlah tertentu. Tetapi mengkonsumsi *monosodium glutamat* (MSG) secara berlebihan, menurut berbagai penelitian dapat memberikan pengaruh buruk pada tubuh. Setelah bertahun-tahun digunakan, muncul efek yang tidak menyenangkan dari MSG, yaitu berupa rasa kebas dan jantung berdebar-debar, mual, sakit kepala yang kemudian dikenal dengan “*Chinese restaurant syndrome*” (Sand, 2005).

Suatu keadaan dimana tingkat kelompok ROS yang toksik melebihi pertahanan antioksidan dalam tubuh maka disebut dengan stress oksidatif. Keadaan ini mengakibatkan kelebihan radikal bebas yang akan bereaksi dengan lemak, protein, dan asam nukleat seluler sehingga terjadi kerusakan total dan disfungsi organ tertentu (Syahrizal, 2008). Pada studi lain ditunjukkan produksi ROS berhubungan dengan *glutamate excitotoxicity* pada mitokondria. Infertilitas timbul akibat keadaan stres oksidatif yang disebabkan MSG, ditandai dengan pembentukan radikal bebas (Kalsum dkk, 2010). Efek radikal bebas dalam tubuh akan dinetralkan oleh antioksidan yang dibentuk oleh tubuh sendiri dan suplemen dari luar melalui makan, minuman, dan obat-obatan seperti vitamin C, vitamin E dan lain lain (Sukandar, 2006). MSG sebagai *neurotoxic* menyebabkan perubahan penurunan astrosit di korteks serebral pada tikus albino dan suplemen vitamin C terbukti dapat melindungi perubahan tersebut (Farombi, 2006).

Wakidi (2012), antioksidan vitamin C, E dan kombinasinya dapat menunjukkan efek protektif terhadap mutu sperma mencit yang dipajan MSG. Hal ini disebabkan karena vitamin C dan vitamin E sebagai antioksidan dapat menghentikan reaksi berantai radikal bebas. Kombinasi vitamin C dan vitamin E bermanfaat pada sistem reproduksi pada pria yaitu dapat memulihkan berat dan volume testis, diameter tubulus seminiferus dan jumlah sel spermatogenesis pada mencit yang dipajankan MSG.

Efek modulasi dari antioksidan vitamin C (Vit C), vitamin E (Vit E) terhadap kerusakan oksidatif yang disebabkan MSG dalam hati, ginjal dan otak tikus sudah diteliti. Efek antioksidan pada kemungkinan *genotoxicity* MSG diteliti dalam sumsum tulang tikus. MSG secara intraperitoneal dengan dosis 4 mg / g berat badan nyata meningkatkan *malondialdehid* (MDA) pembentukan dalam hati, ginjal dan otak tikus. Simultan Vit C, Vit E pada

tikus MSG secara signifikan mengurangi peningkatan di MDA yang diinduksi oleh MSG. Vit E mengurangi peroksidasi lipid dalam hati diikuti oleh Vit C, sementara Vit C menunjukkan kemampuan lebih besar untuk melindungi otak dari kerusakan membran dari pada VIT E (Farombi, 2006).

## II. METODE

### a. Rancangan Penelitian

Ekaperimen ini terdiri dari lima kelompok perlakuan antara lain: I. (K-) tanpa paparan MSG dan Kombinasi Vitamin C dan Vitamin E, II. K (+) dipapar MSG (140 mg/ 200 g BB) tanpa kombinasi Vitamin C dan Vitamin E, III. P 1 dipapar MSG (140 mg/ 200 g BB) diberi kombinasi Vitamin C dosis 0,2 mg/gr BB dan Vitamin E 0,04 iu/ gr BB, IV. P2 dipapar MSG (140 mg/ 200 g BB) diberi Vitamin C dosis 0,4 mg/gr BB dan Vitamin E 0,04 iu/ gr BB, V. P 3 dipapar MSG (140 mg/ 200 g BB) diberi Vitamin C dosis 0,8 mg/gr BB dan Vitamin E 0,04 iu/ gr BB. Pemberian MSG secara sonde. Masing – masing kelompok diulang 5 kali.

### b. Eksperimen tikus

Pemberian MSG diperoleh dari Sigma Aldrich Ptc Ltd. Singapura, dilarutkan dengan aquades. Pemberian Vitamin C secara sonde yang sudah dilarutkan dengan aquades. Pemberian Vitamin E dilarutkan dengan minyak wijen, semua pemaparan selama 42 hari.

### c. Pengukuran MDA

Diambil Pipet 50µl standar, sampel dan QC kedalam Mikro Plate. Tambahkan 100 µl *Enzyme Conjugate* untuk tiap Mikro Plate, kemudian shaker selama 2-5 menit. Inkubasi pada suhu 37<sup>0</sup>C selama 2 jam. Setelah diinkubasi buang larutan yang ada di Mikro Plate tadi kemudian cuci dengan washing Solution dengan volume 300 µl dan shaker selama 3 menit, ulangi pencucian selama 5 kali, setelah selesai balikkan, tekan kuat dengan kertas penyerap untuk mengeringkan dengan tissue. Tambahkan 100 µl larutan TBM substrate ke setiap Mikro Plate sesuai dengan urutan. Inkubasi tabung selama 20 menit pada suhu ruang tutup dengan kaca film lalu dibungkus dengan aluminium foil. Menghentikan reaksi dengan menambahkan 50 µl Stop Solution kedalam tiap Mikro Plate dengan lembut, campuran digoyang selama 5 detik. Kemudian masukkan Mikro Plate kedalam ELISA Spektrophotometer. Pengukuran MDA

Pengukuran MDA adalah dengan menggunakan uji *thiobarbituric acid* (TBA), MDA dan TBA akan bereaksi dan membentuk pigmen berwarna merah muda yang mampu menyerap panjang gelombang 532 nm. Kadar MDA diukur dengan mengambil jaringan ovarium tikus sebanyak 1000  $\mu$ L kemudian dimasukkan kedalam tabung reaksi. Tambahkan 0,5 mL *phosphotungstic acid* (100g/L) dan 4 mL  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,04 mol/L) lalu divortex, diamkan pada suhu lingkungan selama 5 menit. Kemudian larutan disentrifus pada kecepatan pada kecepatan 2000 rpm selama 10 menit. Supernatan yang terbentuk ditempatkan pada tabung reaksi yang lain dan tambahkan 2 mL  $\text{H}_2\text{SO}_4$  dan kemudian vortex.

Selanjutnya sentrifus kembali pada kecepatan pada kecepatan 2000 rpm. Ambil supernatan tambahkan 4 mL  $\text{H}_2\text{O}$  dan 1 mL TBA 0,67% kemudian vortex dan masukkan ke dalam pemanas air pada suhu  $95^{\circ}\text{C}$  selama 15 menit selanjutnya dinginkan. Keluarkan tabung reaksi dan dinginkan dengan air dingin selanjutnya tambahkan 5 mL butanol dan sentrifus pada kecepatan 2000 rpm selama 10 menit. Selanjutnya sampel uji TBA (supernatant) diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 532 nm dan konsentrasi MDA diukur dengan cara memasukkan nilai absorbansi dalam persamaan regresi yang telah didapatkan dari pembuatan kurva kerja MDA.

#### **d. Analisis Data**

Analisis data menggunakan uji Anova dengan SPSS versi 17 serta dilanjutkan dengan uji korelasi regresi.

### **III.HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

Berdasarkan pada tabel di atas, kadar MDA didapatkan koefisien Saphiro-Wilk masing-masing sebesar 0,975 dan 0,954 dengan signifikansi masing-masing sebesar 0,784 dan 0,313. Jika nilai signifikansi dibandingkan dengan  $\alpha = 0,05$ , maka dapat dipastikan bahwa nilai signifikansi lebih besar daripada  $\alpha = 0,05$ . Sehingga, dari pengujian ini dapat disimpulkan bahwa asumsi normalitas telah terpenuhi. Pengujian asumsi homogenitas ragam dilakukan dengan menggunakan uji Levene. Asumsi homogenitas ragam dikatakan terpenuhi jika nilai signifikansi hasil penghitungan lebih besar daripada  $\alpha = 0,05$ .

#### a. Pengujian Pengaruh Kombinasi Vitamin C dan E terhadap Kadar MDA

Proses pengujian pengaruh kombinasi vitamin C dan E terhadap kadar MDA dilakukan dengan *one way* Anova. Sebagaimana telah dijelaskan dalam metode penelitian, perlakuan yang diberikan meliputi kontrol negatif, kontrol positif, P 1, P 2, dan P 3. Secara deskriptif, rata-rata kadar MDA pada masing-masing perlakuan dijelaskan dalam tabel di bawah ini :

**Tabel 1. Tabel Rerata Kadar MDA Tiap Kelompok**

Kelompok	$\bar{x} \pm SD$	<i>p-value</i>
Kontrol (-)	$0,87 \pm 0,16$	a
Kontrol (+)	$1,28 \pm 0,13$	c
P 1	$1,13 \pm 0,25$	bc
P 2	$1,04 \pm 0,13$	ab
P 3	$0,92 \pm 0,15$	ab

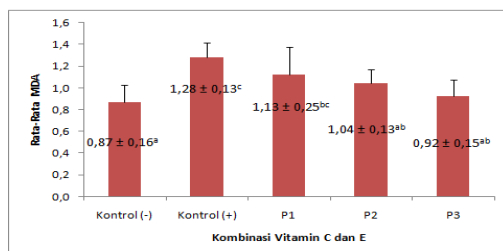
Keterangan: Pada rata-rata  $\pm sd$  jika memuat huruf yang berbeda berarti ada perbedaan yang bermakna ( $p < 0.05$ ) dan jika memuat huruf yang sama berarti tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p > 0.05$ ).

Berdasarkan pada tabel di atas, kelompok tikus yang dipapar MSG tanpa disertai pemberian kombinasi vitamin C dan E (kontrol positif) memiliki rata-rata kadar MDA paling tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian MSG pada tikus dapat meningkatkan kadar MDA. Sedangkan pada kelompok tikus yang diberi vitamin C dan E dengan beberapa level dosis, ditunjukkan bahwa rata-rata kadar MDA lebih rendah daripada kelompok kontrol positif. Hal ini menunjukkan adanya penurunan kadar MDA. Untuk menguji apakah terjadi penurunan kadar MDA secara signifikan atau tidak, dilakukan pengujian dengan menggunakan Anova.

Berdasarkan hasil pengujian Anova, didapatkan signifikansi sebesar 0,0007. Nilai signifikansi yang didapatkan dari proses penghitungan lebih kecil daripada  $\alpha = 0,05$ . Sehingga dari pengujian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pemberian kombinasi vitamin C dan E terhadap penurunan kadar MDA. Atau dengan kata lain, terdapat perbedaan yang signifikan kadar MDA pada masing-masing level perlakuan. Untuk mengetahui lebih lanjut perbedaan rata-rata

kadar MDA, dilakukan uji lanjut *post hoc test* dengan menggunakan uji LSD.

Dari hasil *post hoc test* dengan menggunakan LSD 5%, pada perbandingan kontrol negatif dengan kontrol positif, didapatkan nilai  $\text{sig} < 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa pemaparan MSG pada tikus berdampak pada peningkatan kadar MDA. Jika kontrol negatif dibandingkan dengan perlakuan pemberian vitamin C dan E beberapa level dosis, didapatkan nilai  $\text{sig} > 0,05$  pada dosis 2 dan 3. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi vitamin C dan E terutama pada perlakuan perlakuan dosis 2 (vitamin C dosis 0,4 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) dan dosis 3 (vitamin C dosis 0,8 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) mampu mencegah peningkatan kadar MDA.



**Gambar 1. Perbandingan Rata-Rata MDA**

Perbandingan antara kontrol positif dengan perlakuan P 1 (vitamin C dosis 0,2 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) menunjukkan nilai  $\text{sig} > 0,05$ .

Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata kadar MDA yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok P 1. Atau dengan kata lain, pemberian perlakuan P 1 (vitamin C dosis 0,2 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) belum mampu menurunkan kadar MDA secara signifikan. Sedangkan pada perbandingan antara kontrol positif dengan perlakuan P 2 (vitamin C dosis 0,4 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) dan P 3 (vitamin C dosis 0,8 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB), didapatkan nilai  $\text{sig} < 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata kadar MDA antara kelompok kontrol positif dengan perlakuan P 2 dan P 3. Atau dengan kata lain, P 2 (vitamin C dosis 0,4 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) dan P 3 (vitamin C dosis 0,8 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) mampu menghambat peningkatan kadar MDA secara signifikan.

Perbandingan antara perlakuan perlakuan P 2 (vitamin C dosis 0,4 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) dengan P 3 (vitamin C dosis 0,8 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) menunjukkan nilai  $\text{sig} > 0,05$ . Hal ini mengandung pengertian bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata kadar MDA antara kelompok P 2 dengan P 3. Atau

dengan kata lain, dari pengujian ini didapatkan bahwa perlakuan terbaik yang mampu menghambat peningkatan kadar MDA secara optimal adalah perlakuan 3 (vitamin C dosis 0,8 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) karena memiliki rata-rata kadar MDA yang paling rendah, namun tidak berbeda nyata dengan perlakuan 2 (vitamin C dosis 0,4 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB).

#### b. Uji Regresi Kadar FSH dan MDA

Untuk mengetahui seberapa besar pengaruh pemberian kombinasi vitamin C dan E pada berbagai dosis terhadap kadar MDA pada tikus yang dipapar MSG dilakukan pengujian korelasi dan regresi linier. Berikut hasil pengujian korelasi dan regresi pada variabel kadar MDA

**Tabel 2. Hasil Regresi Kadar MDA**

Variabel Terikat	Persamaan Regresi	<i>p-value</i>	Korelasi dan <i>p-value</i>	<i>R-Square</i>
Kadar MDA	$Y = 1,244 - 0,432 X$	0.003	$r = -0.631$ $p = 0.003$	39,8%

Berdasarkan pada pengujian di atas, ditunjukkan hasil pengujian pengaruh kombinasi vitamin C dan E pada berbagai perlakuan terhadap kadar MDA pada tikus yang dipapar MSG didapatkan *p-value* kurang dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi vitamin C dan E memberikan pengaruh yang signifikan terhadap penurunan kadar MDA.

## PEMBAHASAN

### a. Analisa Data

Hasil penelitian ini dianalisis menggunakan analisis statistik SPSS versi 17.0 *for windows*. Data hasil penelitian berupakadar MDA jaringan ovarium, dianalisis dengan menggunakan metode *One Way* Anova yang dilanjutkan dengan analisis *Post-Hoc* LSD. *One Way* Anova digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok data, sedangkan analisis LSD digunakan untuk mengetahui pada kelompok mana perbedaan bermakna tersebut terjadi.

Sebelum menganalisa data kadar MDA dengan *One Way* Anova, dilakukan pengujian variasi data melalui uji homogenitas dan uji distribusi (normalitas) data untuk memenuhi syarat penggunaan Anova. Uji homogenitas data adalah untuk menguji apakah varian data memiliki pola

yang sama atau tidak. Hasil uji *homogenitas* kadar MDA  $p = 0,172$ . Karena nilai  $p > 0,05$ , maka variasi data yang diperoleh sudah homogen sehingga syarat uji Anova terpenuhi. Uji normalitas data menunjukkan bahwa distribusi hasil penelitian adalah normal sehingga syarat uji Anova juga terpenuhi.

Analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji *One way* Anova hasil yang didapat secara umum terdapat perbedaan yang bermakna yang terjadi antar kelompok tikus yang diteliti. Kemudian dilanjutkan dengan uji *Post hoc Multiple Comparasion* dengan metode LSD. Dari hasil *post hoc test* dengan menggunakan LSD 5%, pada perbandingan kontrol negatif dengan kontrol positif, didapatkan nilai  $\text{sig} < 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa pemaparan MSG pada tikus berdampak pada peningkatan kadar MDA. Jika kontrol negatif dibandingkan dengan perlakuan pemberian vitamin C dan E beberapa level dosis, didapatkan nilai  $\text{sig} > 0,05$  pada P 2 dan P3. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi vitamin C dan E terutama pada perlakuan perlakuan P 2 (vitamin C dosis 0,4 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) dan P 3 (vitamin C dosis 0,8 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) mampu mencegah peningkatan kadar MDA.

Perbandingan antara kontrol positif dengan perlakuan P 1 (vitamin C dosis 0,2 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) menunjukkan nilai  $\text{sig} > 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata kadar MDA yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok P 1. Atau dengan kata lain, pemberian perlakuan P 1 (vitamin C dosis 0,2 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) belum mampu menurunkan kadar MDA secara signifikan. Sedangkan pada perbandingan antara kontrol positif dengan perlakuan P 2 (vitamin C dosis 0,4 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) dan P 3 (vitamin C dosis 0,8 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB), didapatkan nilai  $\text{sig} < 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata kadar MDA antara kelompok kontrol positif dengan perlakuan P 2 dan P 3. Atau dengan kata lain, perlakuan P 2 (vitamin C dosis 0,4 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) dan P 3 (vitamin C dosis 0,8 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) mampu menghambat peningkatan kadar MDA secara signifikan.

Perbandingan antara perlakuan perlakuan P 2 (vitamin C dosis 0,4 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) dengan P 3 (vitamin C dosis 0,8 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) menunjukkan nilai  $\text{sig} > 0,05$ . Hal ini mengandung pengertian bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata kadar MDA antara kelompok P 2 dengan P 3. Atau dengan kata lain, dari



pengujian ini didapatkan bahwa perlakuan terbaik yang mampu menghambat peningkatan kadar MDA secara optimal adalah perlakuan P 3 (vitamin C dosis 0,8 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB) karena memiliki rata-rata kadar MDA yang paling rendah, namun tidak berbeda nyata dengan perlakuan P 2 (vitamin C dosis 0,4 mg/gr BB dan vitamin E 0,04 iu/gr BB).

Pada hasil pengujian pengaruh pemberian kombinasi vitamin C dan E terhadap kadar MDA, koefisien regresi pada persamaan regresi sebesar - 0,432. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan pemberian kombinasi vitamin C dan E sebesar 0,1mg/gr, mampu menurunkan kadar MDA sebesar 0,0432 nm/dl. Nilai *R-Square* sebesar 39,8% menunjukkan bahwa pemberian kombinasi vitamin C dan E berpengaruh terhadap penurunan kadar MDA sebesar 39,8%. Sedangkan sisanya sebesar 60,2% dipengaruhi oleh faktor lain yang tidak diteliti.

#### **IV. KESIMPULAN**

Pemberian Kombinasi vitamin C dan E pad kelompok P3 (Vitamin C 0,8 mg mg/gr BB dan Vitamin E 0,04 IU) dapat mencegah peningkatan kadar MDA dengan rata – rata 0,921 nm/dl.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, A., Mellado, A.A., Premkumar., Shaman, A., Gupta S. 2012. The Effects of Oxidative Stress on Female Reproductive : a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*.**49** (10); 1-31.
- Ahmed, F. F. 2011. Effect of Diltiazem on the Changes Induced by Monosodium glutamate in the Ovary of Adult rats: Histological and Immunohistochemical Study Abstract. *The Egyptian Juornal of Histology*.**34** (3): 586-595.
- Akoh, C. C, and Min D. B. 2008. Food Lipids Cemistry, Nutrition and Biotechnology. CRC Press. London. New York.
- Amar & Rita. 2009. How Stress Affect Female Reproduction An Overview. *Biomedical Research*. **20** (2): 79-83.
- Andria, Yulianti. 2012. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan Terhadap Kadar Hormon Estradiol dan Kadar Hormon Progesteron Tikus Putih (Rattus Norve gicus) Betina*. Program Studi Ilmu Biomedik.
- Anwar, Rusmana. 2005. Morfologi dan Fungsi Ovarium. Bandung: Universitas Padjajaran.
- Bhattacharya, T, A. Bhakti and S. K Ghosh. 2011. Long Term Effect of Monosodium Glutamate in Liver of Albino Mice After Neo-natal Exposure. *Nepal Med Call J*. **13** (1): 11-16.
- Blaylock, RL. 1998. Neurodegeneration and Aging of the Central Nervous System: Prevention and Treatment by Phytochemical and Metabolic Nutriens. *Integrative Med*. 1: 117-133.
- Camihort G, Dumm CG, Luna G, Ferese C, Jurad S, Moreno G, et al. 2005. Relationship Between Pituitary and Adipse Tissue After Hypthalmic Denervatin in Female Rat. *Cells Tissue Organs*.**179** (4): 192-201.
- Conti, M., Morand, P.C., Levillain, P., Lemonnier. 1991. Improved Fluorometric Determination of Malonaldehyde. *Clinical Chemistry*.**37** (7); 1273 – 1275.
- Cunningham F.G, Gant N.F, Lenevo K.J. Golstrap L.C, Hauth J.C and Wenstrom K.D. 2006. Obstetric Williams. 21. Vol 1. EGC: Jakarta.

- Eweka AO, Om'Inobohs FAE. 2011. Histological Studiesn of The Effects of Monosodium Glutamat on the Ovaries of Adult Wistar Rats. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics*.**8** (2).
- Eweka AO and Om''Iniabohs FAE. 2007. Histological Studies of the Effects of Monosodium Glutamate on The Small Intestine of Adult Wistar Rat. *Electron J Biomed*.**2**: 14-18.
- Eweka AO, Om''Iniabohs FAE and Adjene JO. 2007. Histological Studies of the Effects of Monosodium Glutamate on the Stomach of Adult Wistar Rats. *Ann Biomed Sci*.(6): 45-52.
- Eweka AO and Om''Iniabohs FAE. 2008. Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the Liver of adult Wistar rats. *The Journal of Gastroenterology*.(6).
- Farombi EO, Onyema OO. 2006. Monosodium Glutamat-Induced Oxidative Damage and Genotoxicity in the Rat : Modulatory Role of Vitamin C, Vitamin E and Quercetin.*Human & Experimental Toxicology*.
- Freeman, M. 2006. Reconsidering teh Effects of Monosodium Glutamat : A Literature review.*Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*.
- Ganong WF. 2003. Review of Medical Physiology. Twenty First Edition. Mc Graw Hill.
- George, P, Chrousos, MD, David, J, MB.BS and Philip, W, Gold, MD. 1998. Interactions Between the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Female Reproductive System: Clinical Implication. *Ann Intern Med*. 129: 229-240.
- Goodman dan Gilman. 2008. Dasar – dasar Farmakologi Terapi. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Giovambattista A, Suescun MO, Nessralla CCDL, Franca LR, Spinedi E, Calandra RS. 2003. Modulatory Effects of Leptin on Leydig Cell Function of Normal and Hyperleptinemic Rats. *Neuroendocrinology*.
- Guyton A. C and Hall J.E. 2007.Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.EGC. Jakarta.
- Hanafiah, K. 2012. Rancangan Percobaan. Teori dan Aplikasi.Edisi 3.Raja Grafindo Persada. Jakarta.
- Harahap, Novita S. 2005. *Efek Antioksidan Vitamin E terhadap Stres Oksidatif Akibat Latihan Fisik Pada Mahasiswa Ilmu Keolahragaan*. Medan: Universitas Negeri Medan.

- Halliwell, B and Gutteridge, J.M.C. 2007. Free Radicals in Biology and Medicine. 4<sup>th</sup> Edition. Oxford. Oxford University Press Inc.
- Hawkins, R.A. 2009. The Blood-Brain Barrier and Glutamate. *American Society for Nutrition. Am J Clin Nutr.* **90** (suppl): 867S-74S.
- Huy, Lien Ai Pham, Hua Hue, Chuong Pam. 2008. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International Journal of Biomedical Science.* **4**. (2).
- Iswara, A. 2009. *Pengaruh Pemberian Antioksidan Vitamin C dan Terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus Putih Terpapar Allethrin*. Sarjana Biologi. Skripsi. Semarang : Universitas Negeri Semarang.
- Jusuf, A.A. 2009. Histologi Dasar. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kania, N., Setiawan, B., Widjajanto, E., Nurdiana, N., Widodo M.A., Kusuma, C. 2012. *Oxid Antioxid Med Sci.* **1** (3) : 209 – 215.
- Kalsum, U, Ilyas S dan Hutabean S. 2010. *Pengaruh Pemberian Vitamin C dan E Terhadap Gambaran Histologis Testis Mencit yang Dipajankan Monosodium Glutamate*. Departemen Biologi Fakultas MIPA. Universitas Sumatera Utara.
- Macharina, Yetty. 2011. *Pengaruh Monosodium Glutamat Terhadap Folikel dan Siklus Estrus Mencit Betina*. Tesis. Medan : Universitas Sumatera Utara.
- Malole, MBM. Pramono CSU. 1989. Penggunaan Hewan – Hewan Percobaan di Laboratorium. Departemen Pendidikan tinggi. Pusat Antar Universitas Bioteknologi. IPB. Bogor.
- Maidawilis. 2010. *Pengaruh Pemberian Monosodium Glutamat Terhadap Kadar Follicle Stimulating Hormon dan Luteinizing Hormon Mencit (Mus Musculus) Betina Strain Jepang*. Tesis. Universitas Andalas, Padang.
- Marchandes, F. K. Bianchi, F. J. and Tanno, A. P. 2003. Estrous Cycle Staging. *Braz. J. Biol.* **62** (4a): 609-614.
- Megawati, dkk. 2005. *Siklus Estrus dan Struktur Histologis Ovarium Tikus Putih (Rattus norvegicus L)*. Tesis. Surakarta : Universitas Sebelas Maret.
- Najamudin, Rusdin, Sriyanto, Amrozi, S. Agung Priyono dan T.L Yusuf. 2010. Penentuan Siklus Estrus Pada Kancil (*Tragulus Javanicus*) berdasarkan perubahan Sitologi Vagina. *Jurnal Veteriner.* **11**: 81-86.

- Nalley, W.M.R, Handarini, M. Rizal, R. I Arifiantini, T. I. Yusuf dan b Purwantana. 2011. Determinan of The Estrous Cycle Based on Vaginal Citology and Hormon Profile in Timor Hind.
- Onyema, O. O, Alisi C. S and Ihetuge A. P. 2012. Monosodium Glutamate Induces Oxidative Stress and Affect Glucose Metabolism in the Kidney of Rats. *International Journal of Biochemistry Research & Review*.**2** (1): 1-11.
- Pieper, M. J, Peter, J. F, Timothy, G. D and John F. C. 2011. Exciting Times beyond the Brain: Metabotropic Glutamate Receptors in Peripheral and Non-Neural Tissues. *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*.**63**(1).
- Prawirohardjono, W, Iwan D, Indriani A, Soeliadi H, Erna K, Mustofa m and Michael, F. K. 2000. The Administration to Indonesians of Monosodium Glutamate in Indonesian Food: And Assessment of Adverse Reactions in Randomized Double-Blind, Cross Over, Placebo-Controlled Study. *The Juornal of Nutrition. American Society for Nutritional Science*.(130): 1074S-1076S.
- Reynolds, Hasting T. 1995. *Glutamate induces the Poduction of eactive Oxigen Spesies in Cultured Forebrain Neurons Following NMDA Receptor Activation*: Pennsylvania. Universitas of Pittsburgh.
- Sand, J. 2005.A Short Histrory of MSG good science, bad science and taste cultures.*The Journal of Culture*: 34-48.
- Santokh, S, Gill and Olga, M. P. 2001. Glutamate Reseptor in Peripheral Tissues: Current Knowledge, Future Research and Implications for Toxicology. Toxicologic Pathology. Canada.
- Sheerwood, L. 2004. The Reproductive System in Human Physiology From Cell to System.Fifth Edition.
- Siregar, H.J. 2009.*Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Jumlah Sel Leydig dan Jumlah Sel Sperma Mencit Jantan Dewasa yang Dipapari MSG*. M. Biomed Tesis.Medan : Universitas Sumatera Utara.
- Sperrof, L. Fritz M. A. 2005. Female Infertility, In Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility.7<sup>th</sup> edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkind. 1014-1019.
- Sukandar, E. 2006. Stress Oksidatif Sebagai Faktor Resiko Penyakit Kardiovaskuler. *Farmacia*. 6: 1

- Sukawan, U. Y. 2008. *Efek Toksik Monosodium Glutamate (MSG) pada Binatang Percobaan*. Tesis. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia.
- Sulistyowati, Y. 2006. *Pengaruh pemberian Likopen Terhadap Status Antioksidan (Vitamin C, Vitamin E dan Gluthation Peroksidase) Tikus (Rattus Norvegicus Gaur Sprague Dawley Hiper kolesterolemik*. M. Biomed Tesis. Semarang : Universitas Diponegoro.
- Suparni, 2009. *Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Jumlah Sperma dan Morfologi Sperma Mencit Jantan Dewasa Yang Dipaparkan Monosodium Glutamat (MSG)*. Tesis Pascasarjana. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Suryohudoyo, P. 2007. *Kapita Selekta. Ilmu Kedokteran Molekuler*. Jakarta: Sagung Seto.
- Syahrizal, D. 2008. *Pengaruh Proteksi Vitamin C terhadap Enzim Transaminase dan Gambaran Histopatologis Hati Mencit yang dipapar Plumbum*. Tesis. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Tanaka. Y.O. Tsunoda, H. MD, Kitagawa, Y. 2004. *Fungsioning Ovarian Tumors: Direct and indirect Finding at MR Imaging*. *Radio Graphics*, (24):S147-S166.
- Tandon, V., Gupta, B.M and Tandon, R. 2005. *Free Radicals/Reactive Oxygen Species*. *JK-Practitioner. India*. **12** (3) : 143-148.
- Valko, M., Leibfritz., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., Telser, J. 2007. *Free Radicals and Antioxidants in Normal Physiological Function and Human Disease*. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. **39**; 44 – 84.
- Wakidi, Riza F. 2012. *Efek Protektif Vitamin C dan E Terhadap Mutu Sperma Mencit Jantan Dewasa Yang Dipajan Dengan Monosodium Glutamat*. Tesis. Medan : Universitas Sumatera Utara.
- Walker R and Lupien J.R. 2000. *The safety evalution of Monosodium glutamate*, *The Journal of Nutrition*. **130**: 10495-10525.